

6376516

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-183540

⑨ Int. Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号	⑬ 公開	昭和63年(1988)7月28日
A 61 K 45/00		7252-4C		
31/675		7252-4C		
// C 07 D 451/00		7430-4C		
453/00		7430-4C		
455/00		7430-4C		
457/00		7430-4C		
C 07 F 9/65		6917-4H	審査請求 有	発明の数 1 (全 13 頁)

⑭ 発明の名称 新規制癌剤の製法

⑮ 特 願 昭61-252786

⑯ 出 願 昭52(1977)6月27日

⑰ 特 願 昭52-76425の分割

優先権主張 ⑱ 1976年6月28日 ⑲ オーストリア(AT) ⑳ A4728/76

㉑ 発 明 者 バシリイ・ノビシキー オーストリア国 1160 ウイーン アルネトガツセ
70/6

㉒ 出 願 人 バシリイ・ノビシキー オーストリア国 1160 ウイーン アルネトガツセ
70/6

㉓ 代 理 人 弁理士 砂川 五郎

明細書の浄書(内容に変更なし)

日 月 年 日 時 分 秒

1. 発明の名称

新規制癌剤の製法

2. 特許請求の範囲

遊離の形及び塩の形のアルカロイドをアルキル化剤、代謝拮抗剤及び抗生物質並びにその他の窒素含有化合物の群からなる制癌剤化合物と反応せしめること、そうして場合により得られた反応生成物を生理的に許容される酸との塩に変えることを特徴とする新規制癌剤の製法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、新規制癌剤の製法に関する。

新規化合物は、変異原性物質及び有毒生物防除剤としても使用できる。

遊離塩基の形の特定のアルカロイドのチオ磷酸エステルは、既に公知である。この種の公知誘導体の例は、クサノオウからのチオ磷酸-ジー(エチレンイミド)-N-ベルベリノール-エチルアミド、チオ磷酸-トリ- (N-サンギナリノール)-エチルアミド及び縮合イソキノリン系の全アルカロイドのチオ磷酸アミド誘導体である。

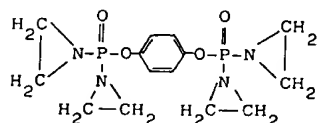
これらの化合物はすべて、制細胞作用を有する。しかしこれらは水に極めて難溶性であり、薬学的に応用するため有機溶剤に溶解しなければならないという欠点を有する。これらを溶解するには、水1.5部、分子量400のポリエチレングリコール1.5部及びジメチルスルホキシド2部の溶剤混合物が特に適当であることが実証された。特に、注射用溶液を調整するため溶剤として水を使用することは、常に同じ目的で有機溶剤を使用するより好ましいことは別としても、特にジメチルスルホキシドは毒性を示すので、製薬の目的に使用するには適当でない。ところで意外にも、前記有効成分を生理学的に許容しう酸で塩に変えると、該有効成分をその制細胞作用を失わず、また好ましくない副作用を起こさずに、水に易溶性の形に変えうる事が判った。

更に、ほとんどすべてのアルカロイドは、常用の制癌剤、例えばアルキル化剤、代謝拮抗剤等と反応させると、出発物質より高い治療効果及びそれより著しく少ない中毒作用を有する、特定の化合物になることが判った。

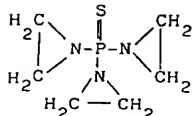
従って、本発明の対象は新規制癌性化合物の製法であって、場合により自体制癌作用を有していてもよいアルカロイドと、好ましくはアルキル化剤、代謝拮抗剤及び抗生物質並びにその他の窒素含有有機化合物の群から成る、他の制癌剤と反応させ、得られた生成物の場合により製薬に使用しうる塩に要え、その際塩基チオ磷酸-トリ- (N-サンギナリノール) -エチルアミド、チオ磷酸-ジ- (エチレンイミド) -N-ベルベリノール-エチルアミド及び縮合イソキノリン系-アルカロイドのN、N'、N''-トリエチレンチオ磷酸アミド誘導体はクサノオウから抽出されていることを特徴とする。

アルカロイド成分としては、コプチシン、スチロビン、ベルベリン、プロトピン、アロクリプトピン、スバルテイン、コリサミン、ケリジメタン、オキシサンギナリン、サンギナリン、ジヒドロキシサンギナリン、ケリドニン、ホモケリドニン、メトキシケリドニン、ケレリスリン、ケリルチン、ウインプラスチンが特に適当であることが判明した。

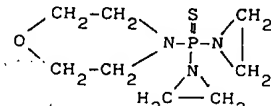
本発明の反応に使用する制癌剤としては、特に下記のものが該当する；



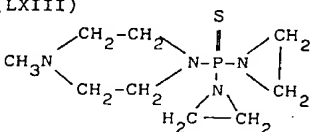
(LXII)



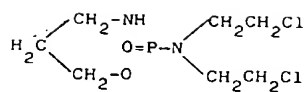
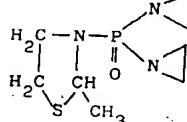
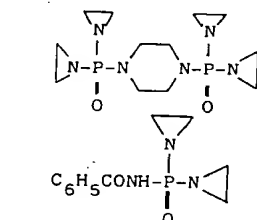
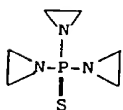
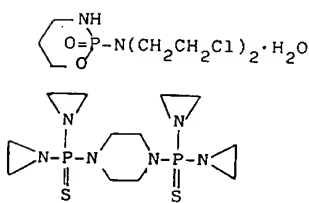
(LXIII)



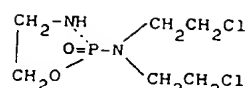
(LXIV)



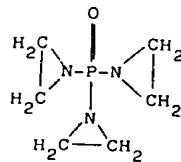
(LXV)



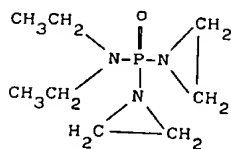
(XXXIX)



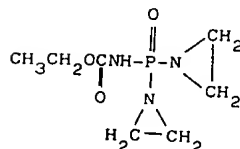
(XL)



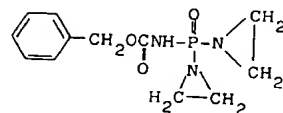
(LIV)



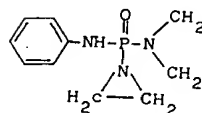
(LV)



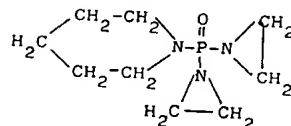
(LVI)



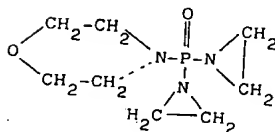
(LVII)



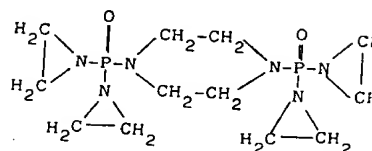
(LVIII)



(LIX)



(LX)

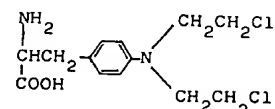
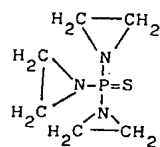


(LXI)

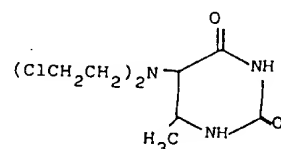
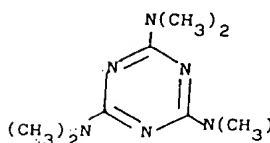
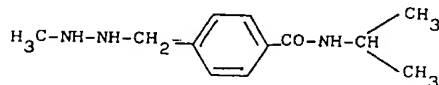
- 3 -

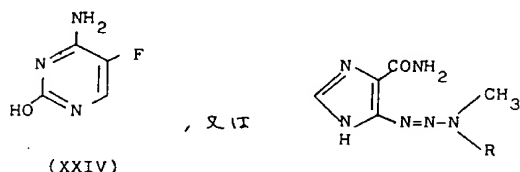
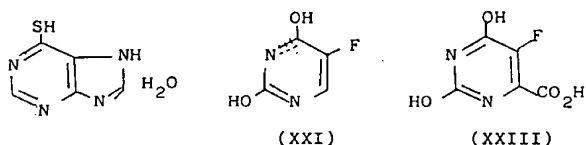
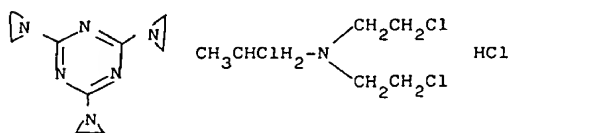
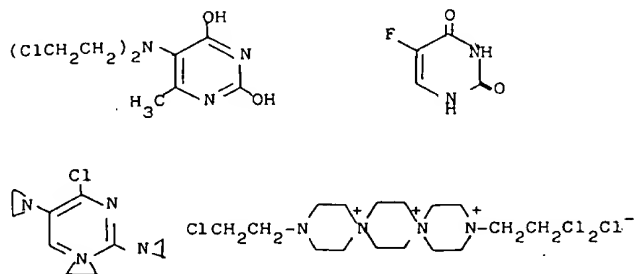
- 4 -

窒素ロスト (Stickstofflost)、シクロホスファミド、
トリアムシコン、クロラムブシル、プサルファン、

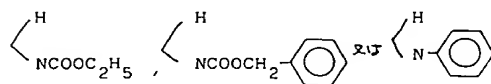
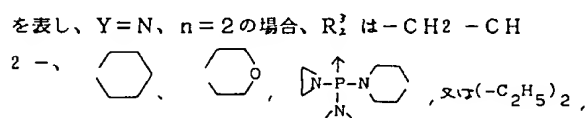
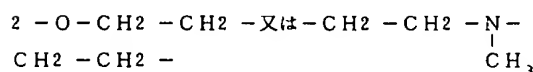


ナイトミン、マンニトール-窒素ロスト、アメトプテリン、6-メルカプトプリン、5-フルオロウラシル、
シトシン-アラビノシド、グインカロイコプラスチン、
グインクリスチン、ボドフィリン、アクチノマイシンC、
アクチノマイシンD、ミトラマイシン、マイトマイシン
C、アドリアマイシン、プレオマイシン、アスパラギナ
ーゼ、イベンズメチシン (Ibenzmethycin)、

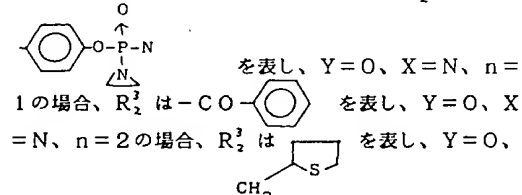




- 7 -



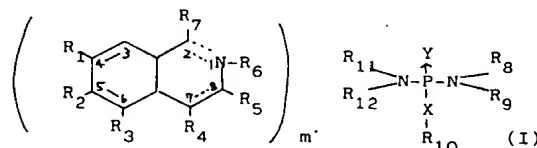
を表し、Y=S、X=O、n=1の場合、R₂²は



X=O、n=1の場合、R₈及びR₉はそれぞれ-CH₂-CH₂-Clを表し、R₁₁は水素を表し、R₁₀+R₁₂は-CH₂-CH₂-又は-CH₂-CH₂-CH₂-を表し、Y=S、X=N、p=1の場合、R₃は-CH₂-CH₂-を表す。但しクサノオウからのチオ磷酸トリ-(N-サンギナリノール)-エチルアミド、チオ磷酸ジ-(エチレンイミド)-N-ベルベリノール-エチルアミド並びに縮合イソキノリン系アルカロイドのN、N'、N"-トリエチレンチオ磷酸アミド誘導

(式中RはH又はCH₃を表す)。

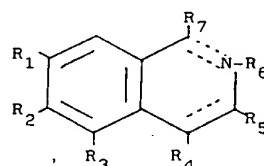
本発明は、また、一般式(I)；



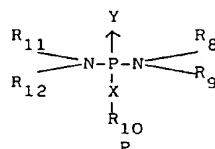
〔式中R₁、R₂及びR₃はそれぞれ独立に水素又はメトキシ基を表し、その際R₁とR₂又はR₂とR₃は一緒にメチレンジオキシ基を表してもよく、R₄及びR₅は、これらが結合している炭素原子と共に、場合により全部又は一部分脱水素されたフェニル基又はナフチル基を形成し、これらはメトキシ、ヒドロキシ又はジオキシメチルで置換されていてよく、その際R₇はH又は=O又はCH₂-CO-CH₂-鎖を介して結合した同じ環系を表し、R₆はCH₃を表し、1、2位及び/又は7、8位には二重結合が存在していてよく、またR₆及びR₇は、これらが結合している炭素原子及び窒素原子と共に、場合により一部分脱水素されたベンゼン環若しくはナフタリン環を形成し、これらの環はメトキシ基、オキソ基、メチル基又はジオキシメチル基で置換されていてよく、その際C-N結合は1、2位には存在しなくてよく、R₄及びR₅は水素を表し、R₈+R₉及びR₁₁+R₁₂は-CH₂-CH₂-を表し、Y=S、X=N及びp=2の場合、R₂²は-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH

- 8 -

体は除く〕で示されるアルカロイドの新規誘導体及びその、薬理的に許容しうる酸との塩を製法に關し、一般式(II)



〔式中R₁～R₇は前記のものを表す〕で示されるアルカロイド又はその塩を一般式；



〔式中X、Y、p及びR₈～R₁₂は前記のものを表す〕の化合物と反応させ、反応生成物を場合により塩に変えることを特徴とする。

塩形成は、実際的には、自体充分水溶性であって、従って充分水溶性の塩を生ずる生理学的に無害の酸なら何を用いても実施することができる。経済的理由から、塩酸を使用し、それにより相応する塩酸塩を生ずるのが有利である。

本発明により得られる新規アルカロイド-チオ磷酸アミド-塩は、制細胞作用及び従って薬理作用の点で対応

する塩基とは異なることがない。しかし、本発明による化合物は、その著しく良好な水溶性のため容易かつ正確に計量でき、従来必ず使用された有機溶剤に基づく有害な副作用を生じない。

式(II)のアルカロイドの塩の形のものとしては、ベルベリン、サンギナリンの塩、特に塩酸塩、並びにクサノオウ及びその他のアルカロイドの塩が問題になる。

本発明方法は、アルカロイド塩を制細胞剤と、好ましくは溶剤又は溶剤混合物中で、高めた温度で反応させることによって実施させる。しかし、まずアルカロイド塩基をチオ磷酸アミドと反応させ、その後反応生成物を塩に変えることもできる。制細胞剤とアルカロイドとの化合物を有機溶剤中でその都度所望の酸と反応させるのが有利であり、その際塩後、その都度の塩を沈殿させるか、又は水或いは酸水溶液と振盪することによって水溶液中に抽出することが出来る。

次に、実施例に基づいて本発明を詳述するが、本発明はこれに限定されるものではない。

例1

160mg (0.453mモル)のケリドリン(2-メチル-3'-ヒドロキシ-7, 8, 6', 7'-ビス-メチレンジオキシ-1, 2, 3, 4, 3', 4'-ヘキサヒドロ(ナフト-1', 2'; 3, 4-イソキノリン)) (融点135°C)と120mg (0.634mモル)のトリエチレンチオ磷酸アミド(以下単にチオ磷酸

-11-

%, 融点は65~75°C。

3モルのケリトリン+1モルのチオ磷酸アミド

分析値 C₆₆H₆₉N₆O₁₅PSとして

計算値 C₆₄.48、H₅.40、N₆.54、
P₂.41、S₂.49%

実験値 C₆₄.92、65.17; H₅.37、
5.35; N₆.22、5.69;

P₂.37、2.49;

S₂.35、2.10%

エーテル中再結晶。融点75~79(3:1)

実験値 C₆₂.69; N₅.37、N₆.55

例3

50mg (0.15mモル)のコブチジンと90mg (0.48mモル)のチオ磷酸アミドとを70mlの無水ジオキサン中で還流冷却器を付したコルベン中で2時間煮沸した。得られた混合物を活性炭で脱色し、溶剤を10mmHgの真空中でとばす。乾燥残渣をエーテルとクロロホルムとで洗い27mgのチオ磷酸-ジー(エチレンジオキシ-N-ベルベリノール-エチルアミドが黄白色の結晶形で得られる。収率理論値に対し22.5%

分析値 C₂₅H₂₇N₆O₅PSとして

計算値 C₅₇.02、H₅.16、N₁₀.64、
P₅.88、S₆.08%

実験値 C₅₆.98、H₅.11、N₁₀.37、
P₅.64、S₆.00%

アミドと略称する)とを65mlのベンゾールに溶かし、この溶液を還流冷却器を付したコルベン中で2時間還流する。得られた混合物を活性炭で脱色し溶剤を除去する。乾燥残渣を注意深くエーテルで洗い、未反応の原料を除去する。黄色結晶物として500mgのチオ磷酸トリ-(N-ケリドニール)-エチルアミドがえられる。収率17.86重量%(対理論値)融点は121~123°C。

(3モルのケリドニン+1モルのチオ磷酸アミド)

分析値 C₆₆H₇₅N₆O₁₈PSとして

計算値 S₂.45、P₂.37、N₆.44、
H₅.79、C₆₀.82%

実験値 C₆₁.14、61.32; H₅.76、
5.77; N₅.94、5.83;

S₂.39、1.89;

P₂.40、2.29%

例2

950mg (2.6mモル)のケリトリンと120mg (0.634mモル)のチオ磷酸アミドとを50mlのクロロホルムに溶かし、この溶液を還流冷却器を付したコルベン中で2時間煮沸する。得られた混合物を活性炭で脱色し溶剤をとばす。乾燥残渣を注意深くエーテルで洗い、未反応の原料を除去する。300mgのチオ磷酸トリ-(N-ケリトリノール)-エチルアミドが褐色の固体としてえられる。収率理論値に対し28.04重量

-12-

例4

300mg (0.709mモル)のL-スバルティンと105mg (0.555mモル)のチオ磷酸アミドとをベンゾール21ml中で還流冷却器を付したコルベン中で2時間煮沸する。溶剤をとばし乾燥残渣を注意深くエーテルで洗い、未反応の原料をのぞく。20mgの黄色樹脂状物が得られる。理論値に対し4;94重量%の収率である。

1モルのL-スバルティン+2モルのチオ磷酸アミド

分析値

実験値 C₄₀.89、H₆.51、N₉.99、
S₉.66%

例5

300mg (0.709mモル)のL-スバルティンと500mg (1.791mモル)のN, N-ビス-(2-クロロエチル)N', O-プロピレン磷酸エステルジアミドとを65mlクロロホルム中、還流冷却器を付したコルベン中で2時間煮沸する。得られた化合物を活性炭で脱色し溶剤をとばす。乾燥残渣をエーテルで注意深く洗い、未反応の原料をのぞく。280mgの白色固形物が得られる。理論値に対し収率35重量%。

1モルのL-スバルティン+2モル(N, N-ビス-(2-クロロエチル)N', O-プロピレン磷酸エステルジアミド)。

分析値

実験値 C 38. 29、38. 24、H 7. 01、
7. 01、N 8. 76、8. 74；
P 8. 41、8. 52%

メタノール溶解性生成物の融点 37° C

例6

ケリドニウムマジスの遊離総アルカロイド（平均分子量 363. 67）の 1g と 1g の N, N-ビス-（2-クロロエチル）N', O-プロピレン磷酸エステルジアミドとを 50ml のクロロホルムにとかし還流冷却器を付したコルベン中で 2 時間煮沸する。得られた生成物を活性炭で脱色し溶剤をとばす。乾燥残渣を注意深くエーテルで洗い、未反応の原料をのぞく。300mg の淡褐色の固形目的物が得られる。収率 15 重量%。

融点 60~ 65° C

156~160° C

（1-1）1モルのケリドニウムマヂウスの総アルカロイド + 1モルの（N, N-ビス-（2-クロロエチル）N', O-プロピレン磷酸エステルジアミド

分析

計算値 N 6. 64、P 4. 89、CL 11. 20%

実験値 C 48. 70、48. 46、H 5. 34、
5. 38、N 5. 71、5. 74；
P 3. 95、CL 19. 06%

例7

- 15 -

エステルジアミド

分析 C 67H 74H 5 O 18PCL 2 として

計算値 N 49. 85、H 5. 88、N 6. 45、
P 4. 76、CL 10. 90%

実験値 C 50. 72、H 5. 31、N 5. 41、
50. 21、5. 24、5. 37、
P 3. 81、CL 7. 20%
3. 67、7. 35%

例9

500mg（1. 415mモル）のプロトピンと 491. 66mg（1. 762mモル）の N, N-ビス-（β-クロロエチル）-N', O-プロピレン-磷酸エステルジアミドとを用いる例6同様の反応を行う。610mg の帯黄結晶状の目的物が得られる。融点 239° C-240° C 収率 61. 513 重量%。

（2-1）2モルのプロトピン + 1モルの（N, N-ビス-（β-クロロエチル）-N', O-プロピレン磷酸エステルジアミド

分析 C 47H 55N 4 O 13PCL 2 として

計算値 N 55. 24、H 5. 81、N 5. 48、
P 3. 03、CL 6. 93%

実験値 C 56. 14、H 5. 25、N 4. 85、
55. 89、5. 22、4. 69
P 2. 98、CL 9. 10%
2. 95、8. 21%

2500mg（7. 15mモル）、サンギナリン（融点 267° C）と 3230mg（11. 57mモル）の N, N-ビス-（2-クロロエチル）-N', O-プロピレン-磷酸エステルジアミドを用いて例6同様の反応を行う。褐色固形の目的物 1090mg が得られる。融点 274° C-276° C 収率 33. 74 重量%。

（1-1）1モルのサンギナリン + 1モルの（N, N-ビス-（2-クロロエチル）-N', O-プロピレン磷酸エステルジアミド

分析 C 27H 32N 3 O 8 PCL 2 として

計算値 N 51. 60、H 5. 13、N 6. 69、
P 4. 93、CL 11. 29%

実験値 C 50. 1、H 5. 10、N 6. 51、
P 4. 81、CL 14. 2%
C 50. 3、H 5. 12、N 6. 47、
P 4. 72、CL 13. 8%

例8

2580mg（7. 30mモル）のケリドニンと 1550mg（5. 55mモル）の N, N-ビス-（β-クロロエチル）-N', O-プロピレン-磷酸エステルジアミドを用いて例6同様の反応を行う。2300mg の黄色結晶状の目的物が得られる。融点 270° C-274° C 収率 55. 69 重量%。

（1-1）1モルのケリドニン + 1モルの（N, N-ビス-（β-クロロエチル）-N', O-プロピレン磷酸

- 16 -

例10

650mg（1. 779mモル）のケレリトリンと 491. 6mg（1. 762mモル）の N, N-ビス-（β-クロロエチル）-N', O-プロピレン-磷酸エステルジアミドを用いて例6同様の反応を行う。520mg の褐色固形物が得られる。融点 185° C-190° C 収率 45. 547 重量%。

（1-1）1モルのケレリトリン + 1モルの（N, N-ビス-（β-クロロエチル）-N', O-プロピレン磷酸エステルジアミド。

分析 C 28H 36N 3 O 8 PCL 2 として

計算値 C 52. 18、H 5. 63、N 6. 51、
P 4. 80、CL 11. 0%

実験値 C 50. 98、H 5. 24、N 6. 06、
51. 67、5. 31、6. 22%
P 4. 95、CL 13. 10

例11

700mg（1. 895mモル）のアロクリプトピンと 566. 6mg（2. 03mモル）の N, N-ビス-（β-クロロエチル）-N', O-プロピレン磷酸エステルジアミドを用いて例6同様の反応を行う。650mg の帯黄結晶生成物が得られる。融点 155° C-160° C 収率 51. 31 重量%。

（2-1）2モルのアロクリプトピン + 1モルの（N, N-ビス-（β-クロロエチル）-N', O-プロピレン

ン燐酸エステルジアミド。

分析 C₄₉H₆₃N₄O₁₃PCl₂として

計算値 N57.81, H6.23, N5.50,
P3.04, Cl6.96%

実験値 C58.25, 54.84, H6.27,
6.16, N5.40, 5.62, P2.53
2.51, Cl7.41; 5.26%

例12

50mg (0.156mmol) のコブチジンと150mg
(0.537mmol) のN, N-ビス-(β-クロルエ
チル)-N', O-プロピレン燐酸エステルジアミドと
を反応させる。

23mgの白色結晶状の目的物が得られる。収率11.5
重量%。

(2-1) 2molのコブチジン及び1molの(N, N-
ビス-(β-クロルエチル)-N', O-プロピレン燐
酸エステルジアミド。

分析 C₄₅H₇₅N₄PCl₂O₁₁として

分析値 N58.76, H4.93, N6.09,
P3.36, Cl7.70%

実験値 C58.52, H4.79, N6.00,
P3.11, Cl7.98%

例13

70mg (0.175mmol) のコルヒチンと45mg
(0.237mmol) のチオ燐酸アミドとを20mlの70

-19-

(1-1) 1molのコルヒチン+1molのN, N-ビス
(2-クロルエチル)-N', O-プロピレン燐酸エ
ステルジアミド

分析 C₂₉H₄₂N₃PCl₂O₉として

計算値 N51.32, H6.23, N6.19,
P4.59, Cl10.44%

実験値 C51.10, H6.20, N6.14,
P4.09, Cl11.36%

例15

1000mgの5-フルオルウラシル(トリス-(ヒド
ロキシメチル)-アミノメタン塩として)と400mgの
L-スバルテイン硫酸塩とを25mlの蒸留水にとかし、
混合物を還流冷却器を付したコルベン中で2時間煮沸す
る。得られた混合物を活性炭で脱色し溶剤をとばす。乾
燥した残渣を注意深くエーテル及びクロロホルムで洗う。

1300mgの白色結晶状の目的物が得られる。融点
240°C (分解)、収率理論値に対し93重量% (添
付図面参照)

分析

分析値

実験値 C19.85, H4.34, N11.43%

CHCl₃溶解性 CHCl₃+水溶性

C 55.04 C 69.71

H 8.15 H 9.85

0ホルムにとかし、混合物を還流冷却器を付したコルベ
ン中で2時間煮沸する。得られた混合物を活性炭で脱色
し溶剤をとばす。乾燥した残渣を注意深くエーテルで洗
い、未反応の原料を除く。5.2mgのチオ燐酸-ジ-
(エチレンイミド)-N-コルヒチノールアミドが帯黄色
形物として得られる収率理論値に対し45.217重量
%

(1-1) コルヒチン+1molのチオホスホル酸アミド

分析 C₂₈H₃₇N₄O₆PSとして

計算値 N57.13, H6.33, N9.51,
P5.26, S5.44%

実験値 C57.23, H6.38, N9.59,
P6.00, S6.01%

C57.14, H6.31, N9.48,
P5.70, S5.69%

例14

60mg (0.15mmol) のコルヒチンと150mg
(0.54mmol) のN, N-ビス-(2-クロルエチル)-
N', O-プロピレン燐酸エステルジアミドとを25
mlのクロロホルムにとかし、その混合物を還流冷却器を
付したコルベン中で2時間煮沸する。得られた混合物を
活性炭で脱色し溶剤をとばす。乾燥残渣を注意深くエー
テルで洗い、未反応の原料を除く。90mgの白色結晶状
の目的物が得られる。エーテル溶解部分の融点は39~
41°C

-20-

N 11.72 N 10.86

融点 275°C

例16

700mgのケリドニウムマジウスの総アルカロイド(平
均分子量353.67)と250mgの5-フルオルウ
ラシル(トリス-(ヒドロキシメチル)-アミノメタン
塩として)とを用い190mgの黄金褐色の結晶目的物を
得た。収率は理論量に対し20重量%で融点は185~
220°Cである。

分析

分析値

実験値 C29.24, H2.51, N12.87%

例17

700mgのケリドニンヒドロクロリドと250mgの5-
フルオルウラシル(トリス-(ヒドロキシメチル)-
アミノメタン塩として)を用い250mgの帯黄色結晶状
目的物を得られた。収率理論量に対し26.3重量%
分析

分析値 C37.99, H3.31, N8.01%

CHCl₃溶解性 C56.04, H4.78,

N3.18

融点 118~119°C

例18

500mgのプロトピンと250mgの5-フルオルウ
ラシル(トリス-(ヒドロキシメチル)-アミノメタン塩

として)を用いて480mgの白色結晶状の目的物が得られた。収率理論値に対し64重量%。

分析

分析値 C35.57、H2.88、N11.04%
CHCl₃溶解性 C59.11、H4.98、
N4.38%

(融点 195~197°C)

例19

100mgのデスアセチル-N-メチル-コルヒニンと250mgの5-フルオルウラシル(トリス-(ヒドロキシメチル)-アミノメタン塩として)を使用し340mgのバラ色の結晶状目的物を得られる。収率理論値に対し97重量%、融点 257°C

分析値

実験値 C21.25、H2.02、N11.60%

例20

750mgの5-フルオルウラシル(トリス-(ヒドロキシメチル)-アミノメタン塩として)と1650mgのサンギナリンクロリドとを25mlの蒸留水に溶かし、混合物を還流冷却器を付したコルペン中で2時間煮沸する。反応混合物を溜去し、乾燥した残渣を注意深くエーテルとクロロホルムで洗う。

850mgの灰色の結晶性の生成物が得られる。このものを水で処理する。次記結果がえられる。

A) クロロホルム溶液を溜去することにより

-23-

ベルベリン-HCl 塩とを35mlの蒸留水に溶かし、混合物を還流冷却器を付したコルペン中で2時間煮沸する。乾燥した残渣を注意深くエーテルとクロロホルムで洗って水で洗う。

次の結果がえられる。

A) 水溶性生成物

実験値 C36.77、H6.68、N10.78%
融点 116~118°C

B) 不溶性生成物

実験値 C53.81、H4.87、N3.16%

C) クロロホルム溶解性及び水溶性生成物

実験値 C36.03、H6.48、N11.85%

D) クロロホルム溶解性

実験値 C48.53、H7.7、N7.4%

例23~33

上記と同様に反応を行った。以下に反応原料及び溶剤を記載する。

比率はその割合で(元素分析)原料が反応させられているものについてのものである。

例23

190mgのアコニチン、45mgのチオテーバを20mlのクロロホルム中で。2:1白色結晶 融点 197~200°C、C60.30、H7.22、N4.38%
P2.09、S2.16%

1:1 黄色結晶 融点 210~211°C、

実験値 C62.77、H4.48、N3.58%

融点 107°C

B) 水溶液を溜去することにより

実験値 C32.64、H5.58、N13.4%

融点 135°C、230°C

C) クロロホルム溶解性残渣

及び水溶性残渣

実験値 C36.23、H5.33、N11.33%

例21

750mgの5-フルオルウラシル(トリス-(ヒドロキシメチル)-アミノメタン塩として)と1750mgのケレトリンとを25mlの蒸留水に溶かし、その混合物を還流冷却器を付したコルペン中で2時間煮沸する。乾燥残渣を注意深くエーテルとクロロホルムとで洗う。

1400mgの暗色の結晶性の生成物で水処理されるものが得られる。次記結果がえられる。

A) クロロホルム溶解性生成物

実験値 C67.1、H4.74、N4.02%

融点 180°C

B) 水溶性生成物

実験値 C37.41、H6.54、N14.83%

例22

750mgの5-フルオルウラシル(トリス-(ヒドロキシメチル)-アミノメタン塩として)と1800mgの

-24-

C57.54、H7.12、N6.71、P3.6
S3.73

針状 融点 190~192°C、
C54.83、H6.98、N8.74%

例24

11mlのクロロホルム中130mgのブルシン、45mgのチオテーバ

3:1 融点 245~246°C

C47.98、H6.57、N9.08

P2.2、S2.23

白色結晶融点 231~233°C

C50.17、H5.54、N8.44

P2.85

無色結晶融点 240~243°C

C48.22、H5.33、N7.91

P3.25

例25

12mlのクロロホルム、150mgのチンコミン、45mgのチオテーバ

融点 240~258°C、C55.01、H6.85、

N16.28、P9.03、S9.47

融点 45~46°C、C45.73、H6.64

N19.21、P12.73

例26

320mgナルコチン、49mgのチオテーバ、10mlク

クロロホルム。

(1:1) 融点 225~226° C C55. 34, H5. 69, N9. 52, P4. 98, S5. 29

例27

180mgのベラトリン、45mgのチオテーバ、9mlのクロロホルム

融点 116~120° C、C57. 02, H7. 91, N6. 98, P3. 8, S4. 0%

融点 108~120° C、C56. 72, H7. 50, N5. 79, P3. 25

融点 104~106° C、C53. 40, H6. 82, N5. 41, P2. 65

例28

200mgピロカルピン、HCL、50mgのメトトレキサート-Na (N-[P-<[(2, 4-ジアミノ-6-ブテリジニル)-メチル]-メチルアミノ>-ベンゾイル]-グルタミン酸、7. 5ml水。

室温での反応。

C53. 61, H6. 76, N12. 28%,

融点 175~180° C

C52. 22, H6. 70, N12. 22%,

融点 147~157° C

(クロロホルム可溶性)、

C48. 72, H6. 41, N10. 49%,

融点 189~197° C

-27-

12ml。収量36mg=理論量の34. 3%

C44. 72, H6. 30, N17. 77,

P14. 04, S12. 71%, 融点45~47° C

例33

アトロピン50mg、チオテーバ45mg、クロロホルム9ml。収量32mg=理論量の33. 7%

C45. 22, H6. 36, N17. 42%

融点 85~86° C

C57. 11, H6. 28, N10. 69%

融点 115~118° C

針状晶

例34

ケリドニン0. 22Mmol (80mg) 及びジビヌム (1, 4-ジ- [N, N-(ジエチレン)-ホスファミド]-ビペラジン) 0. 12Mmol (40mg) をクロロホルム12mlにとかし、この混合物を還流冷却器付きフラスコ中で2時間煮沸する。得られた混合物を活性炭で脱色し、残分を注意深くエーテルで洗浄して、未反応の出発物質を除去する。こうして最終生成物30mgを得た。

分析値 C92H108 N10P2 O22として

計算値 C60. 32%, H5. 94%, N7. 64%
P3. 38%

実験値 C61. 11%, H5. 92%, N7. 18%
P3. 29%

(水溶性)、

C50. 77, H6. 24, N10. 56%,

融点 147~167° C

(エーテル可溶性)

例29

クリン700mg、エンドキサン500mg、クロロホルム15ml

1:2 C53. 06, H6. 20, N7. 06,

P5. 3, CL 11. 67%,

融点 268~270° C

例30

ナルコチン360mg、エンドキサン500mg、クロロホルム9ml

C47. 50, H5. 67, N6. 86, P5. 96,

CL 14. 51% 融点143° C、クロロホルム可溶性。

C46. 02, H5. 52, N7. 14, P6. 11,

CL 16. 02%, 融点78° C、エーテル可溶性。

例31

ケリドニンHCL 100mg、メトトレキサート50mg、水7ml。3時間煮沸。沈殿をろ別する。

C59. 86, H5. 16, N5. 13%,

融点260~265° C

例32

プロトピン60mg、チオテーバ45mg、クロロホルム

-28-

例35

ケリトリン80mg (0. 22Mmol) 及びジビヌム40mg (0. 12Mmol) を用いて例1と同様に反応を実施する。こうして最終生成物32mgを得た。

C96H100 N10P2 O22として

計算値 C63. 78%, H5. 57%, N7. 74%

P3. 42%

実験値 C62. 15%, H5. 12%, N7. 08%

P3. 02%

例36

サンギナリン80mg (0. 23Mmol) 及びジビヌム40mg (0. 12Mmol) を用いて例34と同様に反応を行う。36mgの最終生成物を得た。

C92H84N10P2 O22として

計算値 C63. 37%, H4. 85%, N8. 03%

P3. 55%

実験値 C63. 34%, H4. 81%, N8. 10%

P3. 21%

例37

クサノオウ(Chelidonium majus L) の全アルカロイド (平均分子量353) 120mg (0. 34Mmol) 及びジビヌム40mg (0. 12Mmol) を用いて例34により反応を行う。27mgの最終生成物を得た。

計算値 N: 69. 33%, P: 30. 66%

実験値 N: 67. 03%, P: 28. 92%

様に反応を実施する。こうして最終生成物17mgを得た。

C₇₂H₅₈N₆O₁₇として

計算値 C67.59%, H4.56%, N6.56%

実験値 C67.10%, H4.49%, N6.47%

例49

クサノオウの全アルカロイド(平均分子量353)40mg(0.113Mmol)及びトリウムシコン20mg(0.086Mmol)を用いて、例15と同様に反応させる。こうして最終生成物18mgを得た。

分析

計算値 N:6.51%

実験値 N:6.12%

以下の実施例では、前記のように実施する。反応成分及び分析結果だけを示す。

例50

ナルセイン C₂₃H₂₇N₃O₈ 150mg

チオターバ C₆H₁₂N₃PS 45mg

クロロホルム 12mg

3モルのC₂₃H₂₇N₃O₈・3H₂O+1モルのC₆H₁₂N₃PS=C₇₅H₁₁₁N₆O₃₃PSとして、

計算値 C53.37%, H6.62%, N4.97%

P1.83%, S1.89%

実験値

C H N P S

-35-

分析結果

実験値 C70.21, H5.67, N13.64

例53-(b)

7mg(0.021Mmol)のステロビン、15mg(0.079Mmol)のチオターバを原料とし溶剤としてクロロホルムを使用し例1同様に反応を行う。黄白色の生成物が得られる。

実験値 C56.17, H5.52, N10.98%

例54

7mg(0.067Mmol)ケリジメリン、15mg(0.079Mmol)チオターバを用いて例1同様の反応を行う。有機溶剤としてクロロホルムを使用する。

分析結果

分析値 C⁶6.18, H4.54; N6.83%

例55

200mg(1.029Mmol)のカフェイン、45mg(0.237Mmol)のチオ燐酸トリエチレンイミドを7mlのクロロホルム中で4時間煮沸する。得られた混合物を活性炭で脱色し、溶剤をとばす。残渣をエーテルで洗い、白色結晶としてチオ燐酸トリ-N-カフェインエチルアミド)190mgが得られる。

融点110~112°C^{215~216°C} カフェイン:チオ燐酸トリエチレンイミド=3:1。

分析 C₃₀H₄₂N₁₅PSO₆

計算値 C46.68, H5.48, N27.22,

53.78%, 5.70%, 4.00%, 2.35%, 2.7%

53.31%, 6.60%, 4.81%, 1.57%

57.39%, 5.88%, 3.78%, 3.49%

例51

250mgのピロカルピン、C₁₁H₁₆N₂O₂、45mgのチオターバC₆H₁₂N₃PS、10mlクロロホルム

分析 3モルC₁₁H₁₆N₂O₂+1モルC₆H₁₂N₃PS=C₃₉H₆₀N₉C₆PSとして

C57.55%, H7.43%, N15.48%;

P3.80%, S3.93%

実験値 C57.48%, H7.39%, N15.12%, P3.74%, S3.8%

C55.86%, H7.50%, N13.35%, P1.54%

例52

180mgのスコボラミンHBr C₁₇H₂₂BrNO₄ 45mgチオターバC₆H₁₂N₃PS、12mlクロロホルム

分析結果

実験値 C37.26, H5.05, N5.81, P3.15

例53

9mg(0.036Mmol)エリブチシン、15ml(0.079Mmol)チオターバ、例1と同じ様に反応を行う。溶剤としてはクロロホルムを用いる。

-36-

P4.01, S4.15

実験値 C47.37, H5.44, N27.25,

P4.02, S4.15

例56

100mg(0.164Mmol)レセルビンと90mg(0.475Mmol)のチオ燐酸トリエチレンイミドとを5mlのクロロホルム中で2時間煮沸する。得られた混合物を活性炭で脱色、溶剤をとばす。残渣をエーテルで洗い、ベンゾールで再結晶する。融点110~112°C。

レセルビン対チオ燐酸トリエチレンイミド2:1 融点110~120°C

分析結果C₇₂H₈₂N₇PSO₁₈として

計算値 C61.48, H6.59, N6.97

P2.2, S2.27

実験値 C59.89, H6.62, N6.82,

P2.21, S2.26

例57

14mg(0.041Mmol)コブチジン(融点300°C)及び45mg(0.237Mmol)チオ燐酸トリエチレンイミドとを5mlのベンゾール中で2時間煮沸する。得られた混合物を活性炭で脱色し溶剤をとばす。残渣をエーテルで洗う。12mgのチオ燐酸-ジ-エチレンイミド)-N-コブチジンエチレンイミドが淡灰色生成物として得られる。融点44~45°C

コブチジン:チオホスホル酸トリエチレンイミド=1:

分析 C₂₅H₂₇N₄PO₅Sとして

計算値 C57.02, H5.16, N10.64,
P5.88, S6.08

実験値 C55.94, H5.12, N11.10,
P5.89, S6.10

例58

200mgケリドニンHCL、1mlPOCl₃の混合物を2ヶ月間放置、目的物をエーテルから再結晶する。

融点115~120°C

分析結果

実験値 C29.75, H4.41, N1.69

例59

100mgケリドニンHCLと1mlPOCl₃の混合物を2ヶ月間放置する。融点60~62°Cの目的物が得られる。融点60~62°C

実験値 C18.12, H4.24, N1.01

場合により自体抗癌剤作用を有するアルカロイド化合物は、その他の抗癌剤又は別の窒素含有有機化合物と反応させて、得られた生成物を医薬として使用出来る塩にすることができる。

アルカロイドとしては下記のものが例示できる。ビスベンジルイソキノリン-アルカロイド、アボルフィン-ベンジルイソキノリン-アルカロイド、イボガーアルカロイド、インドール-インドリン-アルカロイド、トロ

-39-

P2.76

実験値 C55.11, H6.51, N2.74,
P2.74

1モルのピンカロイコプラスチンをn-モルのチオ磷酸アミドと反応させ(n=1, 2, 3, 4)ベンゾールから再結晶させる。融点155~156°C

分析結果

実験値 C58.36, H6.62, N7.37

例61

70mgのクリンと45mgのチオ磷酸アミドとを12mlのクロロホルムに溶かし混合物を遠流冷却器を付したコルベン中で2時間煮沸する。次いで混合物を活性炭で脱色し熱時濾過し溶剤をとばす。乾燥した残を注意深くエーテルを洗い、未反応のチオテバを除去する。エーテルを傾斜し残渣を溶かし結晶する。(再結晶)

22mgのチオ磷酸-トリ- (N-クリン) -エチルアミドが白色結晶物質として得られる。収率19.13重量% 融点165~172°C

ベンゾールに溶解するもの

分析結果 C₁₁₁H₁₂₆N₉O₁₈PSとして

計算値 C69.36, H6.38, N6.38,
P1.57, S1.62%

実験値 C68.96, H6.34, N6.27,
P1.79, S1.63%

クロロホルム溶解 融点220~231°C

ボロン-アルカロイド、イソキノリン-アルカロイド、インドール-イソキノリン-アルカロイド、インドール-アルカロイド、キノリン-インドリジン-アルカロイド、ピロリン-アルカロイド、ピロリジジン-アルカロイド、アクリジン-アルカロイド、フェナントロインドリジン-アルカロイド、イミダゾール-アルカロイド、キノリジジン-アルカロイド、キナゾロン-アルカロイド、ベンザゼピン-アルカロイド、ステロイド-アルカロイド、脂肪族ジアミノアミド及びその他のアルカロイド。

例60

20mgピンカロイ^ココプラスチンサルフェート(ピンプラスサルフェート)及び45mgのチオ磷酸アミド(チオテバ)を7mlのクロロホルムに溶かし混合物を遠流冷却器を有するコルベン中に2時間煮沸する。次いで混合物を熱い中に濾過しクロロホルムが完全にとぶまで放置する。乾燥した残渣を注意深くエーテルで洗う。この残渣を1mlのクロロホルムに溶かし、エーテルを少しづつ加えて結晶を析出させる。この結晶を濾過しベンゾールとエーテルとで注意深く洗う。こうして12mgの白色結晶性の目的物が得られる。収率18.48重量% 320~330°Cで着色と分解が起こる。

融点245~250°C

分析結果 C₅₂H₇₄N₇O₁₄PS₂として

計算値 C55.8, H6.66, N8.76,

-40-

265~272°C

実験値 C64.28, H6.16, N6.77,
P2.39, S2.41, Cl1.30%
2.42

エーテル溶解性 融点255~262°C

実験値 C56.22, H6.31, N10.63

メタノール+アルコール溶解 融点256~260°C

実験値 C56.59, H5.77, N7.48

不溶性物 融点260~275°C

実験値 C57.27, H5.83, N7.74%

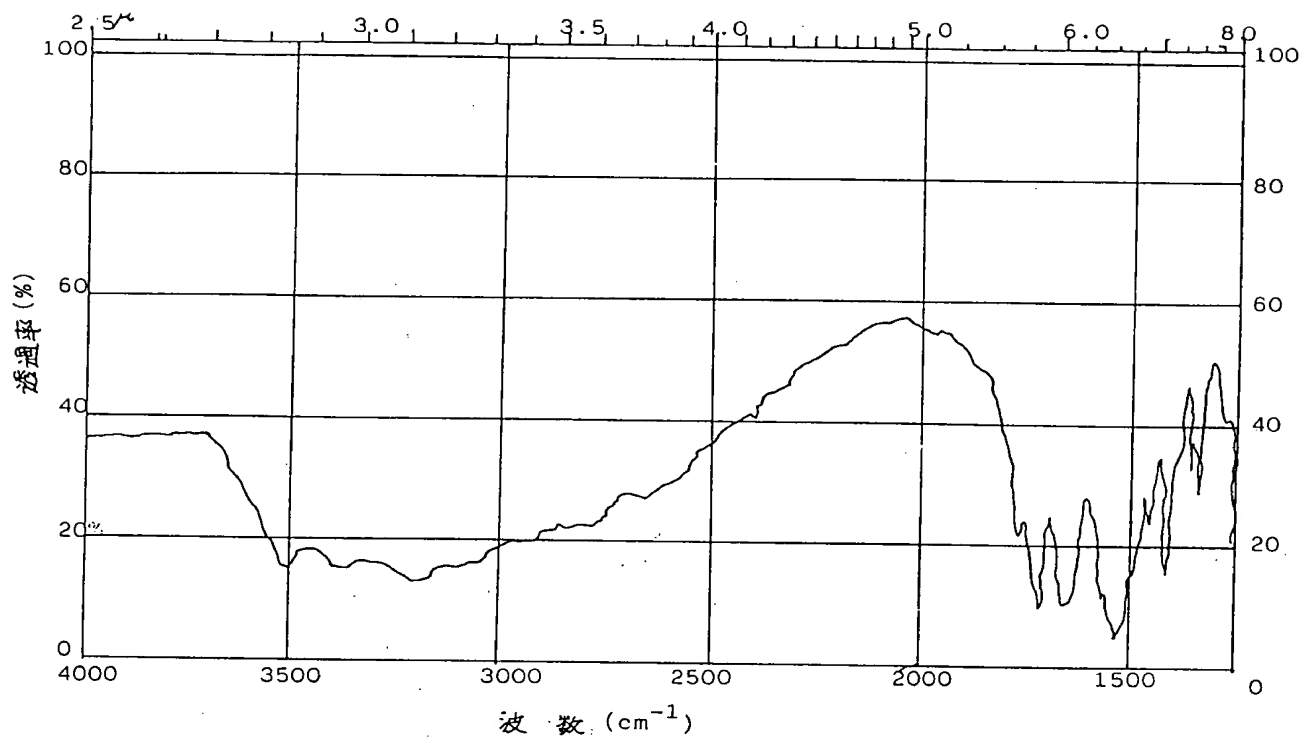
アルコール溶解 融点

実験値 C54.07, H5.54, N6.91,
P3.47, S3.36, Cl1.73%
3.35

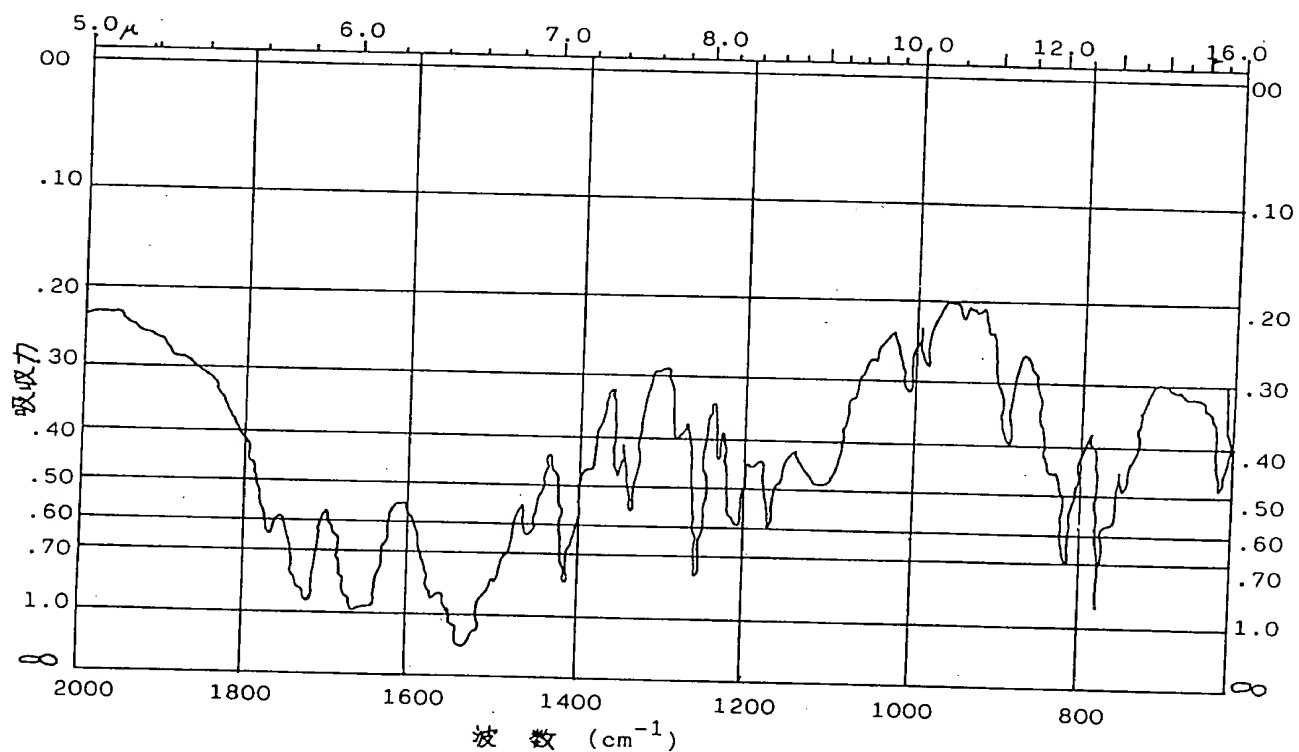
4. 図面の簡単な説明

第1図と第2図は実施例15で得られた生成物の物理的性質を示す説明図である。

代理人 弁理士 砂川五郎



才 1 图



才 2 图

手続補正書（方式）

昭和62年5月12日

特許庁長官 黒田 明雄殿

1. 事件の表示

昭和61年特許願第252786号

2. 発明の名称

新規制癌剤の製法



3. 補正をする者

事件との関係：特許出願人

住所 オーストリア国 1160 ウィーン

アルネトガッセ 70/6

氏名 バシリイ・ノビシキー

4. 代理人

住所 東京都渋谷区神宮前2-2-39-417

氏名 弁理士(6334) 砂川 五郎



5. 補正命令の日付（発送日）

昭和62年3月31日（62年4月28日）

6. 補正の対象

明細書

7. 補正の内容

明細書の浄書・別紙のとおり（内容に変更なし）

方式
特許

